



Minerva

6

juli 2015

| volume 14

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

www.minerva-ebm.be

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

EDITORIAAL

Het test-diagnose-behandelingstraject 65

Barbara Michiels

MINERVA

Waarde van symptomen en klinische tekens
voor de diagnose van pneumonie bij kinderen 66

Barbara Michiels

Is klinisch onderzoek nuttig voor de
diagnose van rotator cuff lijden? 68

Tom Poelman

Rotator cuff scheur: chirurgisch herstel of
kinesithérapie? 70

Fons De Schutter

De relatie tussen sedentaire tijd en morbiditeit,
mortaliteit en hospitalisatie 72

Katrien De Cocker, Ann DeSmet, Maité Verloigne

Systemische corticosteroïden bij exacerbaties
van COPD? 74

Karin Elinck

EBM-BEGRIPPEN

Waarop letten bij de interpretatie van de
resultaten uit diagnostische studies? 76

Barbara Michiels

VERKLARENDE WOORDENLIJST 77



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org



Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Redactie

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Catherine Demonie, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels

Medewerkers aan dit nummer

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Gert Laekeman, Barbara Michiels

Belangenconflicten

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat:
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~
09 332 24 55 ~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF:
CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles
~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Electronisch abonnement

Maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website www.minerva-ebm.be

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

HDD Graphics, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

Het test-diagnose-behandelingstraject

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg,
Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Uit de resultaten van een systematische review (zie verder in dit nummer) kunnen we besluiten dat het op basis van individuele symptomen en ziekte tekens alleen zeer moeilijk is om bij jonge kinderen een pneumonie aan te tonen of uit te sluiten^{1,2}. Geen enkel klinisch item heeft een **aantonende kracht** >2. De afwezigheid van hoest bleek de beste uitsluitende met een **uitsluitende kracht** van slechts 3. Er waren dus geen argumenten die goed konden discrimineren tussen zieken en gezonden. Bovendien was er voor sommige items zoals snelle ademhalingsfrequentie en intrekkingen van de thorax enorme heterogeniteit in sensitiviteit en specificiteit tussen de verschillende oorspronkelijke studies. Nochtans beschouwt de WHO die laatste ziekte tekens als beslissend voor de diagnose en de behandeling van pneumonie bij kleine kinderen³. Hetzelfde kunnen we besluiten uit een systematische review (zie verder in dit nummer) over de diagnostische waarde van anamnese en klinisch onderzoek voor de diagnose van rotator cuff lijden^{4,5}. Zo had de painful arc slechts een aantonende kracht van 2 en een uitsluitende kracht van 3 om rotator cuff lijden respectievelijk aan te tonen en uit te sluiten.

Daaruit zou je kunnen besluiten dat we voor de diagnose van pneumonie bij kleine kinderen geen rekening meer moeten houden met symptomen en klinische tekens omdat hun diagnostische waarde zo gering is. Ook voor de diagnose van rotator cuff lijden lijkt het erop dat de verschillende klinische testen weinig nut hebben om zieken en gezonden te onderscheiden. Om de klinische waarde van een test correct in te schatten mag men zich echter niet alleen baseren op haar sensitiviteit en specificiteit. Om de resultaten van een diagnostische studie correct te interpreteren hebben we nood aan een houvast en een breder kader. In de eerste plaats is het belangrijk om te weten wanneer de onderzochte test in het diagnostisch parcours gebruikt wordt en hoe de test gecombineerd wordt met al uitgevoerde onderzoeken^{6,7}. Werd de test geëvalueerd in de eerste-, tweede- of derdelijnssetting? Een andere prevalentie van de ziekte (voor kans) kan immers leiden tot heterogene resultaten tussen verschillende studies^{1,2,4,5}. Om een gepaste test te kunnen kiezen moet men een test niet alleen vergelijken met alternatieve testen, maar moet men ook zijn plaats bepalen binnen een reeks van opeenvolgende testen. Bovendien kan een goede diagnostische accuraatheid alleen effect hebben op de gezondheid van patiënten als ze ook leidt tot een betere indicatiestelling en behandeling. De ultieme uitkomst van een test is dus de gezondheidswinst voor de patiënt en is dus meer dan alleen een juiste diagnose. We spreken hier van een test-diagnose-behande-

lingstraject dat impact heeft op de gezondheid van de patiënt. Het stellen van de diagnose pneumonie met radiografie betekent nog niet dat we weten wie een bacteriële pneumonie heeft, wie gebaat zal zijn met een antibioticumtherapie of wie best wordt opgenomen in een ziekenhuis. Een RX thorax als referentietest voor klinische tekens van pneumonie is in dit opzicht dus niet optimaal. Misschien is het in dit geval belangrijker om te vergelijken met de talrijke 'veelbelovende' nieuwe biomarker-sneltesten². Ook een correcte diagnose van rotator cuff lijden of rotator cuff scheur betekent nog niet dat we met zekerheid weten wie in aanmerking komt voor een heelkundige ingreep of voor een conservatieve behandeling^{4,5,8}.

Besluit

Elke nieuwe diagnostische test dient zijn plaats te krijgen in het test-diagnose-behandelingstraject. Diagnostisch onderzoek zou dus best vertrekken van dit uitgangspunt en bij de beoordeling van diagnostisch onderzoek moeten we vanuit dit perspectief op een kritische manier de waarde van een test voor de klinische praktijk evalueren.

Referenties

1. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:439-50.
2. Michiels B. Waarde van symptomen en klinische tekens voor de diagnose van pneumonie bij kinderen. *Minerva* 2015;14(6):66-7.
3. WHO Pneumonia Fact sheet n°331, Update November 2014.
4. Hermans J, Luime JJ, Meuffels DE, et al. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease? *JAMA* 2013;310:837-47.
5. Poelman T. Is klinisch onderzoek nuttig voor de diagnose van rotator cuff lijden? *Minerva* 2015;14(6):68-9.
6. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, et al. Assessing the value of diagnostic tests. A framework for designing and evaluating trials. *BMJ* 2012;344:e686.
7. Michiels B. Waarop letten bij de interpretatie van de resultaten uit diagnostische studies? *Minerva* 2015;14(6):76.
8. De Schutter F. Rotator cuff scheur: chirurgisch herstel of kinesiotherapie? *Minerva* 2015;14(6):70-1.

Waarde van symptomen en klinische tekens voor de diagnose van pneumonie bij kinderen

Achtergrond

Een pneumonie snel kunnen aantonen of uitsluiten is bij jonge kinderen van belang voor het verdere beleid: Welk kind heeft een antibioticum nodig? Welk kind moet gehospitaliseerd worden? De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beveelt aan om de diagnose van pneumonie te stellen op basis van aanwezigheid van hoesten, versnelde ademhaling en intrekkingen van de borstkas¹. Deze aanbeveling is echter vooral bedoeld voor ontwikkelingslanden waar niet altijd een radiografietoestel voorhanden is, maar is uiteraard ook bruikbaar in onze gezondheidszorg waar het gebruik van RX bij jonge kinderen zo veel mogelijk vermeden moet worden.

Samenvatting

Duiding

Barbara Michiels,
Vakgroep Eerstelijns-
en Interdisciplinaire
Zorg, Centrum voor
Huisartsgeneeskunde,
Universiteit Antwerpen

Referentie

Rambaud-Althaus C,
Althaus F, Centon B,
D'Acromont V. Clinical
features for diagnosis
of pneumonia in
children younger than
5 years: A systematic
review and meta-
analysis. *Lancet Infect
Dis* 2015;15:439-50.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Database of Systematic reviews, MEDLINE, EMBASE
- literatuurlijsten van gevonden artikels
- geraadpleegd op 30 september 2013 en 6 november 2014
- geen datum- of taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die de accuraatheid van symptomen en klinische tekens (**indextesten**) vergelijken met een RX thorax (**referentietest**) om bij kinderen tussen 2 maanden en 6 jaar oud de diagnose pneumonie te stellen; zowel ambulante als in het hospitaal; zowel in geïndustrialiseerde als in ontwikkelingslanden; het is mogelijk om een 2x2-tabel te reconstrueren
- exclusiecriteria: studies met deelnemers met een hoger risico van pneumonie als gevolg van een immuunstoornis (HIV, neutropenie, ondervoeding), een co-morbiditeit (mucoviscidose, mechanische ventilatie, brandwonden); studies die selectief een bepaald type van deelnemers includeerden (alleen patiënten met wheezing); studies uitgevoerd in een intensieve zorgafdeling; studies met minder dan 20 patiënten
- van de 1839 gevonden artikels werden 18 artikels (19 studies) behouden; 110 tot 3941 kinderen per studie; 16 studies vonden plaats in ontwikkelingslanden; 7 studies in poliklinieken, 7 op spoedgevalendiensten, 7 in ziekenhuizen en 1 als surveillanceprogramma op het platteland in Gambia.

Bestudeerde populatie

- 14297 kinderen jonger dan 6 jaar met een acute respiratoire infectie die omwille van hoest (N=5), klinisch vermoeden van pneumonie (N=6), of vermoeden van pneumonie op basis van specifieke criteria (N=7) werden opgenomen in een diagnostische studie.

Uitkomstmeting

- gepoolde **sensitiviteit** en **specificiteit** (met 95% BI) van indextesten die in ≥ 4 studies geëvalueerd zijn (en geen deel uitmaakten van de inclusiecriteria)
- random effects-meta-analyse
- **hierarchical summary receiver operation characteristics plots**.

Klinische vraag

Wat is de waarde van symptomen en klinische tekens vergeleken met een RX thorax voor de diagnose van pneumonie bij kinderen jonger dan 5 jaar?

Resultaten

- de prevalentie van radiologisch bevestigde pneumonie varieerde van 7% tot 69% (mediaan 30% met IQR van 15 tot 63%)
- in totaal werd voor 78 indextesten (32 symptomen en 20 klinische tekens) de diagnostische accuraatheid geëvalueerd (met verschillende afkapwaarden voor leeftijd, ziekteduur, duur van de hoest, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie en temperatuur; met 7 verschillende definities voor intrekking van de borstkas)
- 3 alarmtekens hadden een specificiteit $>80\%$: cyanose (N=2; resp. 0,98 (95% BI 0,93-1,00)) en 0,94 (95% BI 0,89-0,96)), stridor (N=2; resp. 0,92 (95% BI 0,86-0,96)) en 1,00 (95% BI 0,94-1,00)), knorren (N=5; 0,87 (95% BI 0,65-0,96))
- bronchiaal ademen had een specificiteit van 97% (N=2; resp. 0,97 (95% BI 0,93-0,99)) en 0,97 (95% BI 0,95-0,98)); andere auscultatoire bevindingen zoals crepitaties hadden een lage specificiteit
- twee symptomen hadden een hoge sensitiviteit: koorts (N=6; resp. 0,94 (95% BI 0,88-0,97)) en hoest (N=5; resp. 0,96 (95% BI 0,91-0,98))
- een ademhalingsfrequentie $>50/\text{min}$, knorren en neusvleugelademen hadden de hoogste **positieve likelihood ratio** (LR+); hoest, een ademhalingsfrequentie $>40/\text{min}$ en koorts hadden de laagste **negatieve likelihood ratio** (LR-); crepitaties en verminderd ademgeruis bij longauscultatie hadden geen significante LR+ en LR- (tabel: zie website).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat geen enkel klinisch teken voldoende accuraat is om de diagnose van pneumonie te stellen. De combinatie van verschillende ziekte-tekens in een beslissingsboom zou de diagnostische performantie kunnen verhogen. Het toevoegen van nieuwe sneltesten voor de diagnose van een bacteriële pneumonie zou helpen om een aanvaardbaar niveau van accuraatheid te bereiken.

Financiering van de studie Swiss National Science Foundation
Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse van diagnostische studies werd volgens de geldende aanbevelingen uitgevoerd: 2 onderzoekers voerden het literatuuronderzoek uit en selecteerden onafhankelijk van elkaar de bruikbare studies. De dataextractie die door één onderzoeker werd uitgevoerd, werd door een tweede onderzoeker gecontroleerd. De QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)² werd gebruikt voor de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies. De meta-analyse hield rekening met de inherente heterogeniteit tussen de studies door een random effects-meta-analyse van de resultaten uit te voeren. De HSROC (Hierarchical Summary Receiver Operation Characteristics)-curven tonen visueel de mate van heterogeniteit in resultaten tussen de studies. De inclusiecriteria voor de systematische review waren breed. De auteurs includeerden daardoor studies in diverse settings (zowel ontwikkelings- als geïndustrialiseerde landen en zowel ambulante als ziekenhuiszorg) en met diverse interpretatieregels van RX thorax. De meetse studies vonden plaats in de tweede lijn en hanterden verschillende inclusiecriteria waardoor de voorkeuren enorm varieerden. Bij een preselectie door de eerste lijn worden er al bepaalde tekens en symptomen zoals koorts en hoest gebruikt, wat natuurlijk een impact heeft op de diagnostische waarden van deze items. Meestal zal daardoor de specificiteit afnemen en de sensitiviteit toenemen, waardoor de negatieve likelihood ratio voor bijvoorbeeld hoest te hoog wordt ingeschat. Een extrapolatie naar onze eerstelijnssetting met een lage prevalentie is daarom niet vanzelfsprekend.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat geen enkel klinisch teken of symptoom apart in staat is pneumonie bij kinderen jonger dan 5 jaar aan te tonen of uit te sluiten. Er kan geen uitspraak gedaan worden over de gecombineerde diagnostische waarde van twee of meer klinische kenmerken, noch over de plaats van sneltesten.

Voor de praktijk

In de aanbeveling van EBMpracticeNet⁹ over pneumonie bij kinderen lezen we dat een behandeling met antibiotica ambulant gestart kan worden bij kinderen ouder dan 6 maanden wanneer bij longauscultatie pneumonische crepitaties hoorbaar zijn en als de algemene toestand van het kind goed is. Het is echter altijd beter om een RX thorax te nemen. Tegelijk geeft men aan dat het niet altijd gemakkelijk is om slijmreutels (die samengaan met een moeilijke expiratie) te onderscheiden van fijne pneumonische crepitaties. Unilateraal verminderd ademgeruis is wel altijd een belangrijke bevinding. Bij een verminderde algemene gezondheid of wanneer de algemene toestand na 2 dagen niet verbetert, bij dyspnoe, radiologisch diffuse pneumonische infiltraten en/of atelectase, pleuropneumonie (pleurale effusie) is verwijzing naar het ziekenhuis noodzakelijk.

Uit de hier besproken studie blijkt dat crepitaties en verminderd ademgeruis bij longauscultatie slecht scoren als aantoner en uitsluiter. Anderzijds is er in de richtlijn geen sprake van een te snelle ademhalingsfrequentie, intrekken van de borstkas en neusvleugelademen. Ook naar de ouderlijke ongerustheid en het niet-pluisgevoel van de arts om ernstige infecties te detecteren of uit te sluiten wordt niet verwezen³⁻⁵.

Interpretatie van de resultaten

Het valt op dat in de literatuur heel veel symptomen en klinische tekens, vaak met verschillende afkappunten en definities, teruggevonden worden voor de diagnose van pneumonie. Dat is op zich al een aanwijzing dat er waarschijnlijk geen enkel klinisch teken of symptoom op zichzelf een goede aantoner of uitsluiter is voor pneumonie bij jonge kinderen. Met een gepoolde LR+ van 1,9 is een ademhalingsfrequentie ≥ 50 de beste aantoner en is hoest met een gepoolde LR- van 0,3 de beste uitsluiter van pneumonie bij jonge kinderen. De diagnostische waarde van crepitaties en verminderd ademgeruis bij longauscultatie scoren slecht om pneumonie respectievelijk aan te tonen en uit te sluiten.

Daarom zou het inderdaad, zoals de auteurs aangeven, interessant zijn om de gecombineerde diagnostische waarde van 2 of meer items te berekenen (idealiter op individuele data aangeleverd door de verschillende studies). Dat zou bovendien meer overeenkomen met de klinische praktijk.

De grote heterogeniteit in sensitiviteit en specificiteit voor hoest, snelle ademhalingsfrequentie en intrekken van de borstkas (de WHO-criteria) wijst erop hoe moeilijk het is om de diagnostische waarde van een test te reproduceren in ander onderzoek. Tegelijk ondermijnt dit ook de bruikbaarheid en extrapoleerbaarheid van diagnostisch onderzoek. De auteurs geven zelf aan dat de hoge heterogeniteit te wijten kan zijn aan de minder accurate referentietest in de oudste studies die naast pneumonie ook bronchiolitis includeerden. Maar het kan ook te wijten zijn aan een andere preselectie en overeenstemmende prevalentie, alsook aan het hanteren van verschillende of te ruime definities van de testen. Ook kunnen sommige niet exact te meten items zoals auscultatiegeluiden leiden tot grote variabiliteit in interpretatie. Hierbij speelt voorkennis een belangrijke rol: de geluiden die bij een kind te horen zijn, krijgen een andere betekenis bij een erg ziek kind dat hoge koorts heeft en suf is dan bij een speels, alert kind. Maar tevens de meting van de ademhalingsfrequentie en zelfs van de lichaamstemperatuur kan sterk variëren. Daardoor zouden items zoals de globale indruk van gezondheidszorgverstrekkers of ouders misschien beter diagnostisch kunnen scoren dan klinische tekens^{3,4}. Een eenvoudige predictieregel van pneumonie (de combinatie van kortademigheid met de klinische indruk van de arts dat het kind erg ziek is) werd getest in verschillende datasets om de diagnostische waarde bij ernstige infecties te bepalen. De LR- varieerde van 0,13 tot 0,8 en de LR+ van 1,58 tot 8,18. De waarde van ouderlijke ongerustheid kon men niet nagaan⁵. De auteurs van de hier besproken studie sturen sterk aan op de ontwikkeling en het gebruik van sneltesten om gastheerparameters en/of pathogenen aan te tonen. De best onderzochte test op dit vlak is de CRP-test die nu ook als sneltest ter beschikking is, maar waarvan de diagnostische meerwaarde eerder beperkt is⁶. Daardoor ontstaan believers en non-believers. In ieder geval dient ook hun plaats in het test-diagnose-behandelingstraject nader bepaald te worden^{7,8}.

Is klinisch onderzoek nuttig voor de diagnose van rotator cuff lijden?

Achtergrond

Men schat de incidentie en de prevalentie van schouderklachten in de huisartspraktijk op respectievelijk 24 episoden per 1 000 patiëntjaren en 35 patiënten per 1 000 patiënten per jaar¹. Een afwijking in de subacromiale ruimte is de meest voorkomende oorzaak van schouderklachten. Het gaat hierbij om een tendinopathie, een volledige of partiële scheur van één of meer pezen van de rotator cuff of om een subacromiale bursitis². Naast anamnese en klinisch onderzoek bestaan er heel wat specifieke klinische testen om de diagnose van rotator cuff lijden te stellen.

Samenvatting

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Referentie

Hermans J, Luime JJ, Meuffels DE, et al. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease? JAMA 2013;310:837-47.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL tot mei 2013
- literatuurlijsten van gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: beschrijving van anamnese, klinisch onderzoek of diagnostische testen in verband met rotator cuff lijden; informatie over **sensitiviteit** en **specificiteit**; gebruik van een referentietest met vooraf bepaalde diagnostische criteria; naakte gegevens gepubliceerd of verkregen bij de auteurs; gepubliceerd in het Deens, Nederlands, Engels, Frans, Duits, Noors, Spaans of Zweeds
- exclusiecriteria: schouderaandoening in het kader van reumatoïde artritis of fibromyalgie, schouderinstabiliteit, labrumscheur, fractuur, adhesieve capsulitis, tumor, complex regionaal pijnsyndroom, afwijking als gevolg van CVA
- van de 76 gevonden artikels werden er 28 geïncludeerd; 1 met level of evidence I; 4 met level of evidence II en 23 met level of evidence IV³.

Bestudeerde populatie

- 432 patiënten (30 tot 203 per studie) met een gemiddelde leeftijd van 44 (SD 16,2) tot 58 (23 tot 81) jaar met schouderpijn (gedurende meer dan 3 maanden in 2 studies).

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, **positieve** en **negatieve likelihood ratio** (LR) met 95% BI van symptomen en tekens van rotator cuff lijden of rotator cuff scheur in vergelijking met echo of NMR.

Resultaten

- de prevalentie van rotator cuff lijden varieerde van 33% tot 81%
- anamnese: geen diagnostische waarde van aanwezigheid van pijn in rust of tijdens het slapen, noch van bewegingspijn voor de diagnose van rotator cuff scheur (N=2 level IV studies)
- klinisch onderzoek: geen diagnostische waarde van atrofie van de infraspinatusspier bij inspectie voor de diagnose van rotator cuff lijden (N=1 level IV studie), noch van palpatie van de rotator cuff voor de diagnose van rotator cuff scheur (N=3 level IV studies)

Klinische vraag

Wat is de waarde van klinisch onderzoek voor de diagnose van rotator cuff lijden bij volwassenen met schouderpijn?

- pijnprovocatietesten:
 - ~ painful arc*: LR+ 3,7 met 95% BI van 1,9 tot 7,0 en LR- 0,36 met 95% BI van 0,23 tot 0,54 (N=1 level II studie)
 - ~ test van Hawkins*: LR+ 1,5 met 95% BI van 1,1 tot 2,0 en LR- 0,51 met 95% BI van 0,39 tot 0,66 (N=1 level I en 2 level II studies)
 - ~ test van Neer*: LR+ tussen 0,98 en 1,6 (N=2 level II studies)
 - ~ test van Neer in combinatie met test van Hawkins: LR+ 1,6 met 95% BI van 0,87 tot 2,8 en LR- 0,43 met 95% BI van 0,20 tot 0,96 (N=1 level II en 1 level IV studie)
- krachttesten:
 - ~ externe en interne rotatie lag test*: LR+ resp. 7,2 met 95% BI van 1,7 tot 31 en 5,6 met 95% BI van 2,6 tot 12; LR- 0,04 met 95% BI van 0,0 tot 0,58 voor de interne rotatie lag test om de diagnose van een volledige rotator cuff scheur aan te tonen/uit te sluiten (N=1 level II studie)
 - ~ drop arm test*: LR+ 3,3 met 95% BI van 1,0 tot 11 voor de diagnose van rotator cuff lijden (N=1 level II studie)
- gecombineerde testen (provocatie én kracht): externe rotatie weerstandstest: LR+ 2,6 met 95% BI van 1,8 tot 3,6 en LR- 0,49 met 95% BI van 0,33 tot 0,72 (N=1 level I studie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de extrapolatie van deze resultaten naar een niet doorverwezen populatie onduidelijk is, aangezien in elk van de geïncludeerde studies de klinische testen zijn uitgevoerd door specialisten. Een positieve painful arc en een positieve externe rotatie weerstandstest waren de meest accurate bevindingen om rotator cuff lijden op te sporen, terwijl een positieve externe en interne rotatie lag test het meest accuraat waren om de diagnose van een volledige rotator cuff scheur te stellen.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; 1 auteur verklaart honoraria te hebben ontvangen van JAMAevidence.com, zonder een rol te hebben gespeeld in het publicatieproces van de studie.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse van diagnostische studies werd correct uitgevoerd. Vier onderzoekers voerden het literatuuronderzoek uit en raadpleegden een voldoende aantal databanken. Twee paren van onderzoekers onderzochten het risico van bias in de geïncludeerde studies met behulp van het QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)-instrument^{4,5}. Ze kenden alle studies een level of evidence³ toe. Level I en level II studies waren onafhankelijke studies met blinde vergelijking tussen een index- en een referentietest bij een respectievelijk groot en klein aantal opeenvolgende patiënten. Level IV studies waren niet onafhankelijk en vergeleken een index- en een referentietest bij een groep patiënten die al dan niet de aandoening hadden. De gouden standaard voor de diagnose van rotator cuff scheur is zonder twijfel observatie tijdens heelkunde. Omdat lang niet alle patiënten met een rotator cuff scheur heelkunde ondergaan⁶, gebruikte men voor een rotator cuff scheur ook beeldvorming (NMR of echografie) als referentietest. De data-extractie gebeurde door 2 onderzoekers. Voor elke studie werd op basis van de 2x2-tabel (gepubliceerd of bij de auteurs opgevraagd) opnieuw sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio berekend. De auteurs voegden de likelihood ratio's van diagnostische testen in een meta-analyse volgens het random effects-model samen wanneer ze door minstens 3 studies onderzocht waren. Likelihood ratio's van diagnostische testen die slechts door 2 studies onderzocht waren, werden met een range weergegeven. De onderzoekers hielden rekening met de methodologische kwaliteit van de studies om hun resultaten weer te geven. Zo werden de resultaten van level I of II studies nooit gepoold met level IV studies. Ze gaven de resultaten van level IV studies alleen weer (zonder te poolen) wanneer voor een bepaalde diagnostische test geen resultaten van level I of II studies beschikbaar waren.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze systematische review tonen aan dat er weinig evidentie bestaat over de diagnostische waarde van anamnestiche gegevens, noch van inspectie en palpatie van de schouder om rotator cuff lijden of rotator cuff scheuren aan te tonen of uit te sluiten. De vraag is echter in hoeverre de onderzoekers van de ver-

schillende studies anamnese en klinisch onderzoek al gebruiken om de studiepopulatie te selecteren^{7,8}. Voor de diagnose van rotator cuff lijden blijkt een painful arc de beste aantoner te zijn. Een LR+ van 3,7 blijft echter laag en een LR- van 0,36 (of **uitsluitende kracht** van 3) is daarnaast onvoldoende om rotator cuff lijden uit te sluiten. Belangrijk is dat meer ingewikkelde provocatietesten, zoals Neer en Hawkins, en de combinatie van beide het minder goed deden dan de painful arc. Voor de diagnose van een rotator cuff scheur kunnen we blijkbaar redelijk goed vertrouwen op de externe rotatie lag test als aantoner (LR+ 7,2) en de interne rotatie lag test als uitsluiter (LR- 0,04) (of uitsluitende kracht van 25).

Deze conclusies moeten we echter wel kritisch beoordelen want alle studies zijn uitgevoerd in de tweede lijn. Extrapolatie naar de eerstelijnssetting is niet vanzelfsprekend omdat enerzijds de prevalentie van rotator cuff lijden lager is bij de algemene bevolking (<15%⁹) dan in de geïncludeerde studies (33-88%) en anderzijds de huisarts misschien minder vaardig is om deze testen uit te voeren. De auteurs weerleggen echter beide redenen. Enerzijds hebben patiënten die worden doorverwezen en in de tweede lijn beeldvorming als referentietest ondergaan, vaak een ernstige vorm van rotator cuff lijden of hebben ze al een conservatieve behandeling zonder succes achter de rug. Dat zal in de tweede lijn leiden tot een overschatting van de sensitiviteit en een onderschatting van de specificiteit¹⁰. De auteurs benadrukken die hoger te verwachten specificiteit in de eerste lijn om de diagnostische waarde van de externe en interne rotatie lag test te extrapoleren naar de eerste lijn. Anderzijds vragen de testen met de beste resultaten (zoals painful arc) weinig vaardigheid om uit te voeren. De juistheid zal dus niet meteen afnemen wanneer huisartsen ze minder routinematig uitvoeren.

Slechts weinig studies hebben de gecombineerde diagnostische waarde van 2 of meer testen onderzocht en geen enkele studie heeft de diagnostische waarde van klinische testen in combinatie met anamnese en klinisch onderzoek onderzocht. De juiste diagnose van een rotator cuff scheur zal ons niet noodzakelijk helpen om te kiezen voor de juiste behandeling⁶⁻⁸.

Referenties: zie website

* Verklaring van de verschillende testen:

Painful arc

De patiënt heeft pijn bij passieve abductie tussen 60° en 120°.

Test van Neer

De patiënt heeft pijn bij passieve elevatie van de arm nadat de onderzoeker de elleboog in extensie en de schouder in interne rotatie heeft gebracht.

Test van Hawkins

De patiënt heeft pijn bij passieve interne rotatie van de schouder nadat de onderzoeker de elleboog in 90°-flexie en de arm in 90°-elevatie heeft gebracht.

Interne en externe rotatie lag test

De patiënt kan de interne rotatie (elleboog in 90° flexie en hand op de rug) of externe rotatie (elleboog in 90°-flexie, schouder in 20°-abductie en toenemende externe rotatiestand) niet volhouden.

Drop arm test

De patiënt laat de arm omwille van pijn onmiddellijk 'vallen' wanneer men hem vraagt om de arm van 90°-abductiestand langzaam te laten zakken.

Externe rotatie weerstandstest

Pijn en spierzwakte treden op wanneer de onderzoeker de externe rotatie van de schouder ter hoogte van de pols tegenhoudt bij de elleboog in 90°-flexie.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat geen enkele klinische test rotator cuff lijden goed kan aantonen of uitsluiten. Een externe en interne rotatie lag test lijken wel nuttig te zijn om een rotator cuff scheur respectievelijk aan te tonen en uit te sluiten. Er kan geen uitspraak gedaan worden over de gecombineerde diagnostische waarde van 2 of meer klinische testen, noch over de plaats van deze klinische testen in het test-diagnose-behandelingstraject.

Voor de praktijk

In de richtlijn van EBMPPracticeNet wordt aanbevolen om de pezen van de rotator cuff te palperen, pijn uit te lokken met painful arc en de test van Neer en Hawkins, alsook externe rotatie en abductie tegen weerstand uit te voeren¹¹. De NHC-Standaard beveelt bij het onderzoek van de schouder actieve abductie, passieve abductie en passieve exorotatie aan². De hier besproken studie toont aan dat een painful arc (passieve abductie) rotator cuff lijden slechts matig kan aantonen. Om een volledige rotator cuff scheur aan te tonen of uit te sluiten kunnen respectievelijk de externe en de interne rotatie lag test nuttig zijn.

Rotator cuff scheur: chirurgisch herstel of kinesitherapie?

Achtergrond

Schouderpijn en schouderdysfunctie zijn vaak geassocieerd aan een rotator cuff scheur¹. Heel wat studies onderzochten het effect van chirurgisch herstel² of kinesitherapie^{3,4} voor de behandeling van rotator cuff scheuren, maar vergelijkend onderzoek ontbreekt.

Samenvatting

Duiding

Fons De Schutter, kinesitherapeut, Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Kinesitherapeuten

Referentie

Moosmayer S, Lund C, Seljom US, et al. Tendon repair compared with physiotherapy in the treatment of rotator cuff tears. A randomized controlled study in 103 cases with a five-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:1504-14.

Bestudeerde populatie

- 103 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59 tot 62 jaar; 58 tot 74% mannen; door hun huisarts doorgestuurd naar een Noors tweedelijnsziekenhuis omwille van een vermoeden van rotator cuff scheur
- inclusiecriteria: pijn in rust of bij abductie van de schouder, painful arc, positief impingement teken, passieve beweeglijkheid van minstens 140° mogelijk bij abductie en anteflexie, full thickness rotator cuff scheur op echo en NMR, spieratrofie \leq graad 2 op NMR en scheur ≤ 3 cm op echo; zowel acute traumatische scheuren (bij voorheen symptomatische of asymptomatische schouders) als chronische niet-traumatische scheuren
- exclusiecriteria: <18 jaar; scheur >25% van de breedte van de subscapularispees; andere lokale of systemische ziektes die de schouderfunctie aantasten; voorgeschiedenis van schouderoperaties; medische contra-indicatie voor chirurgie of anesthesie; onvermogen om gesproken of geschreven Noors te begrijpen.

Onderzoekopzet

- pragmatische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 2 groepen:
 - ~ chirurgiegroep (n=52): via open operatie (n=42) of minimale open operatie (n=9) worden de gescheurde pezen gehecht na diagnostische arthroscopie en acromioplastie; gevolgd door passieve bewegingsoefeningen gedurende 6 weken en vervolgens kinesitherapie met thuisoefeningen (actieve bewegingsoefeningen vanaf 6 weken en krachtoefeningen vanaf 12 weken)
 - ~ kinesitherapiegroep (n=51): sessies van 40 minuten, tweemaal per week gedurende 12 weken, daarna minder frequent gedurende 6 tot 12 weken, bestaande uit een individuele selectie van 52 verschillende oefeningen en educatie, aangevuld met een thuisoefenprogramma; na minstens 15 sessies was secundaire chirurgie mogelijk wanneer de patiënt niet tevreden was over het resultaat en de klinische bevindingen bleven bestaan
- follow-up na 6 maanden en na 1, 2 en 5 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: **Constant score** na 5 jaar
- secundaire uitkomstmaten: het zelfgerapporteerde deel van de American Shoulder and Elbow

Klinische vraag

Wat zijn het effect en de veiligheid van een chirurgisch herstel in vergelijking met kinesitherapie voor de behandeling van een rotator cuff scheur bij volwassenen?

Surgeons (ASES)-score; de fysieke component van de Short Form 36 Health Survey (SF-36); pijn, kracht en beweeglijkheid in de schouder; patiënttevredenheid na 5 jaar op een VAS-schaal; controle van NMR (na 1 jaar) en echografie (na 5 jaar)

- intention to treat analyse
- subgroepanalyse naargelang de grootte van de initiële scheur.

Resultaten

- 2% studie-uitval
- 1 patiënt toegewezen aan chirurgie werd niet geopereerd; 12 patiënten toegewezen aan kinesitherapie ondergingen binnen de 2 jaar toch een chirurgisch peesherstel
- tijdens de follow-up van 6 maanden tot 5 jaar was er voor de chirurgiegroep in vergelijking met de kinesitherapiegroep meer winst in toename van Constant score (5,3 punten met 95% BI van -0,05 tot 10,7 punten en $p=0,05$), in toename van ASES-score (9 punten met 95% BI van 4,2 tot 13,8 punten en $p<0,001$), in afname van pijn op VAS (1,1 cm met 95% BI van 0,7 tot 1,6 cm en $p<0,001$), in toename van patiënttevredenheid op VAS (1,0 cm met 95% BI van 0,1 tot 1,8 cm en $p=0,03$)
- bij 37% van de scheuren die men alleen met kinesitherapie behandelde, zag men echografisch na 5 jaar een toename >5 mm van de scheur, wat met een significant lagere uitkomst voor schoudersterkte gepaard ging.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een chirurgisch herstel van kleine tot matig grote rotator cuff scheuren gepaard gaat met een betere uitkomst dan kinesitherapie, maar dat de verschillen klein en klinisch misschien niet relevant zijn. In de kinesitherapiegroep zag men een toename van de scheur en een minder goede uitkomst bij een derde van de patiënten die tijdens de follow-up geen chirurgisch peesherstel ondergingen.

Financiering van de studie: South-Eastern Norway Regional Health Authority, die geen invloed had op het verloop van het onderzoek.

Belangenconflicten van de auteurs: zes auteurs kregen een vergoeding van South-Eastern Norway Regional Health Authority; één auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Zoals in elke pragmatische studie liet men veel behandelingsvrijheid toe voor zowel de chirurgische als de kinesitherapeutische interventie⁵. Zo kreeg de geopereerde groep ook een belangrijke postoperatieve kinesitherapeutische behandeling en 24% van de patiënten in de kinesitherapiegroep werd uiteindelijk toch geopereerd. Ook de brede rekrutering (vanuit de eerste lijn) en selectie van deelnemers verhoogt de extrapoleerbaarheid van de resultaten.

De auteurs slaagden erin de randomisatie correct en geblindeerd uit te voeren. Ook de effectbeoordelaar was blind voor de toewijzing aan de verschillende groepen. Dat maakt de resultaten van deze open studie toch wat betrouwbaarder. De vereiste steekproefgrootte werd bereikt om een verschil van 12 punten in Constant score te kunnen aantonen. Er waren te weinig deelnemers om verschillen in therapeutische respons tussen traumatische en niet-traumatische scheuren te ontdekken. De steekproefgrootte was ook te klein om klinisch relevantere dichotome uitkomsten (zoals 'hoeveel patiënten genezen?') te kunnen beoordelen.

Interpretatie van de resultaten

In 2010 publiceerden deze auteurs de eerste resultaten na een follow-up van 6 maanden tot 1 jaar⁶. Uit de hier besproken publicatie blijkt dat men ook 5 jaar na onmiddellijk chirurgisch peesherstel significant meer beterschap ziet voor sommige uitkomstmaten. De verschillen blijven echter klinisch niet relevant. Voor de Constant score bijvoorbeeld vond men een verschil in verbetering tussen beide groepen van 5,3 punten, terwijl men 12 punten als klinisch relevant had vooropgesteld. Ook Kukkonen et al. stelden in een andere RCT met 173 patiënten na 1 jaar geen verschil vast in verandering van Constant score tussen kinesitherapie, acromioplastie + kinesitherapie en peesherstel + acromioplastie + kinesitherapie⁷. We zouden daaruit dus kunnen besluiten dat men bij kleine tot middelmatig grote rotator cuff scheuren even goed kan starten met een conservatieve behandeling. Uit de studie bleek echter ook dat in de groep met kinesitherapeutische interventie bij 37% van de tijdens de follow-up niet-geopereerden de scheur en ook de klachten in be-

langrijke mate toenamen. Misschien is het dus toch nuttig om bij een bepaalde subgroep van patiënten meteen een operatie uit te voeren. Die subgroep kunnen we aan de hand van de hier besproken studie echter niet aflijnen. We zien wel dat de operaties in de kinesitherapiegroep allemaal binnen de 2 jaar zijn uitgevoerd. Ook in een uitgebreide multicenter, prospectieve cohortstudie bij 452 patiënten met een niet-traumatische rotator cuff scheur⁴ stelden Kuhn et al. na een follow-up van 2 jaar vast dat een specifiek kinesitherapeutisch protocol bij 75% van de patiënten effectief was en dat voor de meeste patiënten die toch voor een operatie kozen, de operatie gebeurde binnen de eerste 3 maanden.

Referenties

1. Yamaguchi K, Ditsios K, Middleton WD, et al. The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1699-704.
2. Coghlan JA, Buchbinder R, Green S, et al. Surgery for rotator cuff disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.
3. Green S, Buchbinder R, Hetrick SE. Physiotherapy interventions for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2.
4. Kuhn JE, Dunn WR, Sanders R, et al; MOON Shoulder Group. Effectiveness of physical therapy in treating atraumatic full-thickness rotator cuff tears: a multicenter prospective cohort study. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22:1371-9.
5. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
6. Moosmayer S, Lund C, Seljom U, et al. Comparison between surgery and physiotherapy in the treatment of small and medium-sized tears of the rotator cuff: a randomized controlled study of 103 patients with one-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:83-91.
7. Kukkonen J, Joukainen A, Lehtinen J, et al. Treatment of non-traumatic rotator cuff tears. A randomised controlled trial with one-year clinical results. *Bone Joint J* 2014;96-B:75-81.
8. Aandoeningen van de rotator cuff van de schouder. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update:14.2.2009.

Besluit van Minerva

Uit deze studie kunnen we besluiten dat onmiddellijk chirurgisch peesherstel geen klinisch relevant voordeel in pijn en functioneren oplevert in vergelijking met een uitgebreid kinesitherapeutisch programma bij volwassenen met een kleine tot matig grote rotator cuff scheur.

Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn⁸ beveelt in eerste instantie een conservatieve therapie aan bij kleine rotator cuff scheuren. Een uitgebreide scheur bij klinisch onderzoek moet tijdig verwezen worden voor een operatieve behandeling. Als na 1 tot 2 maanden conservatieve behandeling pijn, bewegingsbeperking en zwakte aanhouden, moet eveneens een heilkundige ingreep overwogen worden. De hier besproken studie stelt deze aanbeveling niet in vraag, al is het niet duidelijk hoe men met klinisch onderzoek een kleine scheur kon onderscheiden van een grote scheur.

De relatie tussen sedentaire tijd en morbiditeit, mortaliteit en hospitalisatie

Achtergrond

Voldoende bewegen brengt verschillende gezondheidsvoordelen met zich mee^{1,2}. Voorts wordt meer en meer duidelijk dat ook langdurig zitten nefaste gevolgen kan hebben voor de gezondheid van volwassenen, los van het feit of ze veel of weinig bewegen. Verschillende studies en systematische reviews hebben het verband bestudeerd tussen sedentair leven en gezondheidsuitkomsten^{3,4}. De grootte en de consistentie van de relatie en de manier waarop die wijzigt naargelang het niveau van fysieke activiteit, blijft echter onduidelijk.

Samenvatting

Duiding

Katrien De Cocker, Ann DeSmet, Maité Verloigne; Vakgroep Bewegings- en Sportwetenschappen, UGent.

Referentie

Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2015;162:123-132.

Methodologie

Systematische review en meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PubMed, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library, Web of Knowledge en Google Scholar, tot augustus 2014
- literatuurlijsten van relevante publicaties en overzichtsartikelen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: originele studies die bij volwassenen de invloed van sedentair gedrag onderzoeken op het vlak van minstens één gezondheidsuitkomst, onafhankelijk van de graad van fysieke activiteit; sedentair gedrag gedefinieerd als weinig beweging en laag verbruik van energie ($\leq 1,5$ metabole equivalenten), zoals zitten, televisie kijken en op de rug liggen
- exclusiecriteria: studies bij kinderen of jongeren; geen correctie voor graad van fysieke activiteit; sedentair gedrag als referentie om het effect van fysieke activiteit te onderzoeken; sedentair gedrag als laagste graad van fysieke activiteit; klinisch weinig relevante intermediaire uitkomstmaten; zwakke methodologische kwaliteit (< 8 van de 15 items positief)
- uiteindelijke inclusie van 47 studies waarvan 44 prospectieve cohortstudies (met $n=186$ tot 300 673 patiënten die gedurende 2 tot 14 jaar opgevolgd werden), 2 case-control studies en 1 cross-sectionele studie.

Bestudeerde populatie

- mannen en vrouwen tussen 18 en 90 jaar oud uit Noord-Amerika, West-Europa, Australië; één studie liep in Japan en één studie in China; één studie alleen met vrouwen die borstkanker overleefden.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, incidentie van kanker en kankergelateerde mortaliteit, hospitalisatie
- invloed van de graad van fysieke activiteit op de uitkomstmaten
- analyse volgens het fixed effects model
- onderzoeken van publicatiebias en heterogeniteit
- **sensitiviteitsanalyse.**

Klinische vraag

Hoe sterk is bij volwassenen de relatie tussen sedentaire tijd en de kans op hospitalisatie, mortaliteit, cardiovasculaire ziekte, diabetes mellitus en kanker, en is die relatie afhankelijk van de fysieke activiteitsgraad?

Resultaten

- een statistisch significant verband tussen sedentaire tijd en globale mortaliteit (HR 1,24 met 95% BI van 1,09 tot 1,41; $N=13$), cardiovasculaire mortaliteit (HR 1,18 met 95% BI van 1,10 tot 1,25; $N=6$), cardiovasculaire morbiditeit (HR 1,14 met 95% BI van 1,00 tot 1,73; $N=3$), kankergelateerde mortaliteit (HR 1,17 met 95% BI van 1,11 tot 1,24; $N=7$), incidentie van kanker (HR 1,13 met 95% BI van 1,05 tot 1,21; $N=7$) en incidentie van diabetes (HR 1,91 met 95% BI van 1,64 tot 2,22; $N=5$)
- bij minder dan 8 uur zitten per dag verminderde de kans op vermijdbare hospitalisaties met 14% (HR 0,86 met 95% BI van 0,83 tot 0,89; $N=1$ cohortstudie)
- het verband tussen sedentaire tijd en globale mortaliteit was 30% kleiner bij volwassenen met hogere fysieke activiteitsgraad dan bij volwassenen met lagere fysieke activiteitsgraad (HR 1,16 met 95% BI van 0,84 tot 1,59 versus HR 1,46 met 95% BI van 1,22 tot 1,75; $N=6$).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat langere sedentaire tijd onafhankelijk geassocieerd is met verscheidene, schadelijke gezondheidsuitkomsten en dit onafhankelijk van de fysieke activiteitsgraad.

Financiering van de studie geen externe financiering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

In deze systematische review werden 7 verschillende databanken doorzocht aan de hand van een brede zoekstrategie door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Ook de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit gebeurde respectievelijk door 2 en 3 onderzoekers. Om de methodologische kwaliteit te beoordelen gebruikten ze een gevalideerde scorelijst⁵ met 15 items om verschillende vormen van bias (selectiebias, attrition bias, informatiebias) te detecteren. Artikels die op minder dan 8 van de 15 kwaliteitsitems positief scoorden, werden uitgesloten. Bijna alle studies waren prospectieve cohortstudies. Er waren geen RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria. Slechts 2 studies hadden een case-control en 1 studie een cross-sectioneel studiedesign. Men kan zich afvragen of de auteurs deze 3 studies omwille van methodologische redenen niet beter hadden weggelaten. Publicatiebias werd opgespoord met funnel plots. Bij de meta-analyses over globale mortaliteit en kankerincidentie kan publicatiebias niet worden uitgesloten, waardoor de extrapolatiebaarheid van de resultaten afneemt.

Ook de statistische heterogeniteit tussen studies werd onderzocht en een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd om het effect van individuele studies op de resultaten van de meta-analyses na te gaan. De onderzoekers stelden een sterke heterogeniteit vast tussen studies die algemene mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit als uitkomstmaat hadden. Een belangrijke oorzaak voor deze heterogeniteit is het verschil in definitie die gebruikt werd om sedentair gedrag (en fysieke activiteit) te bepalen. Sommige studies onderzochten het effect van 'aantal uren televisie kijken' terwijl andere dat van 'aantal uren zitten'. Dat verschil in definitie kan leiden tot grote verschillen in resultaten tussen de studies. Bovendien waren de meeste meetmethodes verschillend en subjectief (zelf gerapporteerde vragenlijsten), wat de kans op bias versterkt. De sensitiviteitsanalyse kon geen dominantie van een individuele studie aantonen.

Voor de meta-analyses gebruikten de auteurs een fixed effects-model, wat veronderstelt dat alle studies een

identieke methodologie hanteerden bij een steekproef met dezelfde kenmerken. De studiebeschrijvingen tonen aan dat de keuze voor een fixed effects-model onterecht was en een random effects-model correcter was geweest. Door deze onterechte keuze kunnen de betrouwbaarheidsintervallen onterecht smaller zijn, waardoor de significantie van de effecten overschat wordt.

Resultaten in perspectief

Deze studie toont een statistisch significant verband aan tussen sedentaire tijd (gedefinieerd als dagelijkse algemene sedentaire tijd, zittijd, televisietijd of schermtijd, tijd voor ontspanning die men zittend doorbrengt) en globale mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, incidentie van kanker en kankergelateerde mortaliteit en incidentie van type 2-diabetes. Deze resultaten komen overeen met de resultaten van 2 eerdere meta-analyses die aantoonde dat toename in sedentaire tijd gepaard gaat met globale mortaliteit, cardiovasculair risico en kanker^{4,5}. Uniek voor de hier besproken meta-analyse is dat ze alleen studies includeerde die corrigeerden voor fysieke activiteit. Daardoor kon worden aangetoond dat de verbanden onafhankelijk zijn van de fysieke activiteitsgraad. Bovendien kon men ook bepalen dat de grootte van de associatie tussen sedentair gedrag en algemene mortaliteit daalde bij mensen die een hogere fysieke activiteitsgraad hadden in vergelijking met hen die een lagere fysieke activiteitsgraad hadden. Daarbij moeten we wel opmerken dat in de verschillende studies verschillende waarden gehanteerd werden om de hoogste fysieke activiteitsgraad te definiëren. Helaas waren er ook te weinig studies om het effect van de fysieke activiteitsgraad te bekijken bij andere gezondheidsuitkomsten. Daarvoor is verder onderzoek noodzakelijk.

Uit de resultaten van de hier besproken studie zouden we kunnen afleiden dat artsen en gezondheidswerkers de belangrijke taak hebben om volwassenen te wijzen op het gevaar van sedentair gedrag. Veel mensen beseffen te weinig hoeveel tijd ze op een dag al zittend doorbrengen. Ze minimaliseren ook de ernst van sedentair gedrag door te stellen dat ze toch af en toe bewegen en/of sporten. Volwassenen moeten dus in de eerste plaats geïnformeerd worden over de gezondheidsgevolgen van sedentair gedrag⁶. De stap zetten naar het effectief verminderen van sedentair gedrag is niet gemakkelijk, aangezien sedentair gedrag voor de meeste mensen een sterk verankerde gewoonte is en er in de huidige maatschappij heel veel omgevingsfactoren zijn die aanzetten tot zittend gedrag, zoals de aanwezigheid van aantrekkelijke technologische snufjes die aanzetten tot meer 'schermtijd'⁷. Het kan dus belangrijk zijn om in dit verband motivationele of zelfregulerende strategieën toe te passen, zoals het stellen van eigen, haalbare doelen, het formuleren van mogelijke hindernissen en oplossingen en alternatieven voor sedentaire activiteiten, het includeren van sociale steun, het monitoren van het gedrag,...⁸.

Referenties: zie website

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review met meta-analyses kunnen we besluiten dat er bij volwassenen een statistisch significante relatie bestaat tussen sedentaire tijd en globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, kankergelateerde mortaliteit en incidentie van kanker en diabetes mellitus. Het verband was onafhankelijk van de fysieke activiteitsgraad.

Voor de praktijk

Verschuivende richtlijnen wijzen op het belang van fysieke activiteit voor de preventie van morbiditeit en mortaliteit^{9,10}. Uit deze studie blijkt dat er, los van de fysieke activiteitsgraad, ook een verband bestaat tussen sedentaire tijd en globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, kankergelateerde mortaliteit en incidentie van kanker en diabetes mellitus. Volwassenen moeten in eerste instantie op de hoogte worden gebracht van de negatieve effecten van sedentair gedrag op hun gezondheid. Voorts zouden er strategieën of tools kunnen aangereikt worden om mensen te helpen om dit gedrag te veranderen.

Achtergrond

Acute COPD-exacerbaties leiden op lange termijn tot een daling van de longfunctie¹, de functionele capaciteitsgraad² en de levenskwaliteit en zijn geassocieerd met een verhoogd sterfterisico³. De ernst van de acute inflammatoire respons op een luchtweginfectie is afhankelijk van pathogene factoren en gastheerfactoren en deze respons doet de lokale en systemische ontsteking bij COPD-patiënten in mindere of meerdere mate toenemen⁴. Corticosteroiden reduceren de luchtwegontsteking⁵ en kunnen op die manier een positieve invloed hebben op het verdwijnen van de klachten.

Wat is het effect van oraal of parenteraal toegediende corticosteroiden voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie?

Samenvatting

Duiding

Karin Elinck, huisarts in Merelbeke

Referentie

Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 9.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO
- handmatig zoeken in tijdschriften en abstracts van congressen
- referentielijsten van gevonden publicaties
- ClinicalTrials.gov, WHO trials portal.

Geselecteerde studies

- RCT's die voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie systemische corticosteroiden vergeleken met placebo (N=16; n=1 787) of orale corticosteroiden met parenterale corticosteroiden (N=4; n=298); bijkomende behandelingen (bv. bronchodilatatie en antibiotica) waren gelijk verdeeld tussen de studie-armen
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met acuut astma.

Bestudeerde populatie

- 2085 patiënten met COPD (volgens de definitie van GOLD 2013⁶) en een acute functionele verslechtering (toegenomen dyspnoe en/of sputumproductie, sputumpurulentie, hoest, wheezing, symptomen/diagnose van een acute luchtweginfectie)
- de gemiddelde leeftijd bedroeg 68 jaar, 82% mannen, gemiddelde ESW 40% van de voorspelde waarde; overwegend gehospitaliseerde patiënten (waarvan 2 studies op een afdeling intensieve zorgen bij patiënten die nood hadden aan ventilatie) en 3 studies in de eerste lijn.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ therapiefalen, gedefinieerd als noodzaak om de medicamenteuze behandeling op te drijven of om tijdens een ambulante behandeling gehospitaliseerd of naar de spoedopname verwezen te worden
 - ~ herval, gedefinieerd als noodzaak om na het beëindigen van de studiemedicatie voor een COPD-exacerbatie opnieuw behandeld of gehospitaliseerd te worden
 - ~ mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten, arteriële bloedgaswaarden (PaO₂ en PaCO₂), symptoomscores, longfunctie, levenskwaliteit, functionele capaciteitsgraad, hospitalisatieduur, duur van geassisteerde ventilatie
- resultaten uitgedrukt in **gemiddeld verschil** (MD) of **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD) voor continue en in OR voor dichotome variabelen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ minder therapiefalen met systemische corticosteroiden dan met placebo (OR 0,48; 95% BI van 0,35 tot 0,67; N=9 met I²=32%; n=917) na een mediane behandelingsduur van 14 dagen
 - ~ geen verschil in herval tussen systemische corticosteroiden en placebo (N=5 met I²=0%; n=582) tijdens een opvolgperiode van 1 tot 4 maanden na het beëindigen van de acute behandeling
 - ~ geen verschil in mortaliteit tussen systemische corticosteroiden en placebo (N=11 met I²=0%; n=1 319) binnen een periode van 30 dagen na de start van de acute behandeling
 - ~ geen statistisch significante verschillen tussen orale en parenterale corticosteroiden.
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ meer verbetering in ESW en in dyspnoe met systemische corticosteroiden dan met placebo binnen de 72 u na de start van de behandeling (resp. MD van 140 ml met 95% BI van 90 tot 200; N=7 met I²=0%; n=649 en SMD van 0,35 met 95% BI van 0,05 tot 0,64; N=3 met I²=31%; n=178)
 - ~ geen verschil in levenskwaliteit (N=1) en in functionele capaciteitsgraad (N=1) tussen systemische corticosteroiden en placebo
 - ~ minder lange hospitalisatieduur voor patiënten die systemische corticosteroiden versus placebo kregen (MD van -1,22 dagen met 95% BI van -2,26 tot -0,18; N=2 met I²=46%; n=296)
 - ~ meer kans op hyperglykemie met systemische corticosteroiden versus placebo (OR van 2,79 met 95% BI van 1,86 tot 4,19; N=6 met I²=24%; n=804) en met parenterale versus orale corticosteroiden (OR van 4,89 met 95% BI van 1,20 tot 19,94; N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er evidentie van hoge kwaliteit bestaat die het gebruik van systemische orale of parenterale corticosteroiden onderbouwt bij acute exacerbaties van COPD. Ze reduceren de kans op therapiefalen en herval binnen de maand, verkorten het ziekenhuisverblijf van patiënten die geen geassisteerde ventilatie op intensieve zorgen nodig hebben en leiden tot een snellere verbetering van longfunctie en symptomen. Op het vlak van therapiefalen, herval en mortaliteit is er geen bewezen voordeel van een parenterale versus een orale behandeling met corticosteroiden. Er is een toename in ongewenste effecten met systemische corticosteroiden en die toename is groter met een parenterale dan met een orale behandeling.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische review is goed. De onderzoekers vertrokken van een duidelijke onderzoeksvraag. Er gebeurde een systematische literatuurzoektocht in verschillende gevalideerde databanken, aangevuld met een handmatige zoektocht om ongepubliceerde studies te traceren. Met een funnel plot kon men vaststellen dat de kans op publicatiebias klein was voor therapiefalen en mortaliteit. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies op basis van vooraf bepaalde selectiecriteria. Voor de diagnose van COPD gebruikten ze de definitie van GOLD⁶. Sinds 2011 hanteert GOLD voor patiënten met COPD een nieuwe indeling in 4 groepen (ABCD) naargelang de klinische symptomen en/of het aantal exacerbaties. Bij de inclusie hield men echter geen rekening met de ernst van COPD en evenmin met de ernst van de acute exacerbatie. Twee auteurs gebruikten de 'Risk of bias' tool van de Cochrane Collaboration om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies te bepalen. Het risico van bias in de toewijzing was onduidelijk in 6 studies en voor 10 studies was het onduidelijk of de toewijzing blind was gebeurd. Voor de vergelijking tussen systemische corticosteroiden en placebo was er slechts één studie die niet dubbelblind was uitgevoerd. Alleen klinisch homogene studies (gelijkaardige klinische vraag, onderzoekspopulatie, behandeling) werden gepoold met het fixed effects-model. Bij onverklaarde statistische heterogeniteit voerde men sensitiviteitsanalyses uit die de resultaten van het fixed effects-model vergeleken met het random effects-model of waarbij men rekening hield met het risico van bias of andere mogelijke confounders.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat na een acute exacerbatie van COPD de kans op therapiefalen ongeveer halveert door gedurende mediaan 14 dagen systemisch corticosteroiden (peroraal of pa-

renteraal) te gebruiken. De NNT zou 9 (95% BI van 7 tot 14) bedragen om één geval van therapiefalen tijdens de behandeling te voorkomen. Uit deze meta-analyse kunnen we echter de optimale behandelingsduur van systemische corticosteroiden niet afleiden. Een subgroepanalyse van de resultaten naargelang de ernst en/of het aantal exacerbaties kon niet worden uitgevoerd wegens het gebrek aan beschikbare gegevens. Een subgroepanalyse bij ambulante patiënten (N=2, n=167) kon wel de daling in therapiefalen (OR 0,37 met 95% BI van 0,19 tot 0,72) bevestigen. Eén van deze studies werd besproken in Minerva^{7,8}. We besloten dat een behandeling met corticosteroiden per os (prednison) de kans op herval binnen de maand verminderde, maar dat we deze vaststelling niet konden extrapoleren naar de huisartspraktijk omdat men in de studie patiënten includeerde die zich aanmeldden op een spoedgevallendienst. De 'ambulante' patiënten (n=slechts 27) van de andere studie⁹ werden gerekruteerd op basis van spirometriegegevens of via de spoeddienst.

Voor de andere primaire uitkomstmaten (herval na 1 tot 4 maanden follow-up en mortaliteit) kon men geen statistisch significante winst aantonen met systemische corticosteroiden versus placebo. Wat de secundaire uitkomstmaten betreft, vond men een klinisch relevante toename van de ESW op korte termijn¹⁰ en een klinisch niet-relevante afname van dyspnoe. Met systemische corticosteroiden was er in vergelijking met placebo een toename van hyperglykemie. Na een follow-up van 2 tot 26 weken vond men een NNH van 7 met 95% BI van 5 tot 12.

Referenties

1. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
2. Donaldson GC, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Med* 2005;171:446-52.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
4. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
5. Wedzicha JA. Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(Suppl1):S23-7.
6. GOLD Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. URL: <http://www.goldcopd.org>.
7. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.
8. Elinck K. Ambulante behandeling van COPD-exacerbaties met oraal prednison. *Minerva* 2004; 3(9): 141-3.
9. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
10. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005;2:111-24.
11. Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica: Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. *Huisarts Nu* 2009;38:311-28.
12. Chronisch obstructieve longziekte (COPD). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 8.9.2010.
13. NHC-Standaard COPD (Derde herziening). NHC-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. *Huisarts Wet* 2015;58:198-211.

Financiering van de studie University of Tasmania; Commonwealth Department of Health and Aged Care, Australia.

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs verklaren onderzoek verricht te hebben dat door verschillende farmaceutische firma's werd vergoed.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat systemische corticosteroiden (peroraal of parenteraal toegediend) in vergelijking met placebo therapiefalen voorkomen bij acute exacerbaties van COPD. Versus placebo zag men geen effect op herval en mortaliteit, maar wel een toename in hyperglykemie. Er was geen verschil in effect tussen oraal en parenteraal toegediende corticosteroiden.

Voor de praktijk

Zowel de aanbeveling van Domus Medica¹¹, de Finse Duodecimrichtlijn¹², als de GOLD-richtlijn⁶ bevelen het dagelijks gebruik aan van orale corticosteroiden (zoals 30 tot 40mg prednisolon) gedurende 7 tot 14 dagen bij een acute COPD-exacerbatie, a fortiori bij patiënten met een ESW<50%. De meest recente NHC-standaard¹³ stelt voor om alleen orale corticosteroiden (zoals 30 tot 40 mg prednisolon) gedurende 7 tot 14 dagen te gebruiken als het gaat om een ernstige exacerbatie (minstens 1 van de volgende criteria: toename van dyspnoe in rust, moeite met uitspreken volledige zin, niet plat kunnen liggen; ademhalingsfrequentie >30/min; hartslag >120/min; gebruik van hulpademhalingspijpen en saturatie ≤92%) als er na 30 minuten geen verbetering is met herhaald gebruik van inhalatie van salbutamol en ipratropium. De hier besproken meta-analyse toont aan dat systemische corticosteroiden (peroraal of parenteraal toegediend) in vergelijking met placebo therapiefalen voorkomen bij acute exacerbaties van COPD. Welke dosis, toedieningsvorm, behandelingsduur het meeste effect heeft en of er een verschil bestaat in doeltreffendheid naargelang de ernst van de COPD of de acute exacerbatie, kunnen we uit deze meta-analyse niet opmaken.

Waarop letten bij de interpretatie van de resultaten uit diagnostische studies?

Naast sensitiviteit en specificiteit moet een diagnostische test nog aan enkele criteria voldoen alvorens hij bruikbaar is in de klinische praktijk. Bij de beoordeling en dus ook bij de opzet en de uitvoering van een diagnostische studie moeten volgende componenten en mechanismen in acht genomen worden¹.

- 1 Aspecten verbonden aan de **uitvoering** van de diagnostische test zoals de snelheid waarmee je een test kan uitvoeren, de toepasbaarheid van de test en de interactie van de patiënt met de testprocedure (fysische en psychische voor- en nadelen). Voorbeeld: bloedculturen die tijdens koortspieken driemaal moeten worden afgenomen, snel in het medisch laboratorium moeten toekomen, en pas na 3 dagen een resultaat geven en in sommige gevallen falen, zijn in de ambulante klinische praktijk van weinig nut om te helpen beslissen of een patiënt in aanmerking komt voor opname of voor een antibioticumbehandeling.
- 2 Aspecten verbonden aan de testresultaten zoals **interpreteerbaarheid, accuraatheid en snelheid** waarmee ze beschikbaar zijn. Voorbeeld: een CRP-test heeft geen duidelijke afkapwaarde waarboven of waaronder een pneumonie aan te tonen of uit te sluiten is². Er is een intermediaire, grijze zone waarbij de uitkomst onbeslist blijft. Sensitiviteit en specificiteit zijn bepalend voor accuraatheid. Zelden scoren ze beide hoog: een hogere sensitiviteit gaat meestal samen met een lagere specificiteit en omgekeerd. Dat is zeker zo voor klinische symptomen en tekens bij de diagnose van pneumonie: zo is hoest een betere uitsluiter dan aantoner^{3,4}, wat hoest als diagnostische test in de eerstelijnspraktijk bruikbaar maakt. De snelheid waarmee je een resultaat bekomt, bepaalt mee de bruikbaarheid: een CRP-test vraagt meer tijd via het lab dan een CRP point of care (POC)-test, maar zelfs de 3 minuten die noodzakelijk zijn bij de POC-test, kunnen al te lang zijn voor de goede gang van zaken in de ambulante praktijk.
- 3 Aspecten verbonden aan de beoogde diagnose zoals de snelheid waarmee een diagnose kan en moet worden gesteld, de **meerwaarde binnen heel het diagnostisch landschap** en het vertrouwen dat patiënten en artsen hebben in de validiteit en de toepasbaarheid van de gebruikte test. Voorbeeld: als we naast CRP toch nog een RX thorax nodig hebben om de diagnose van pneumonie te stellen, dan draagt CRP niet veel bij in het aantonen van pneumonie (maar misschien wel in het uitsluiten ervan) en verliezen we met deze extra test misschien kostbare tijd². Het vertrouwen en overeenstemmend gebruik van een CRP-test is binnen de Europese gemeenschap zeer uiteenlopend: de Scandinavische artsen vertrouwen deze test meer dan andere Europese collega's⁵.

- 4 Aspecten verbonden aan het therapeutisch beleid zoals de winst van betere **therapeutische opties** en het vertrouwen dat patiënten en artsen hebben in de nieuwe behandelingsoptie die volgt uit het testresultaat. Voorbeeld: een hogere CRP zou erop kunnen wijzen dat ongeacht of het over pneumonie of bronchitis gaat, de patiënt gebaat is met een antibioticumtherapie. Dat zou alvast het uitgangspunt moeten zijn bij het bepalen van de diagnostische meerwaarde van een CRP-bepaling. Opnieuw vraagt dit veel vertrouwen van arts en patiënt om een nieuwe test op te nemen in het beslissingstraject. Kunnen we ons veroorloven om aan een erg ziek kind met tekens van pneumonie maar een lage CRP geen antibioticum voor te schrijven?
- 5 Aspecten verbonden aan de **implementatie** van de behandeling zoals de snelheid waarmee een behandeling kan worden gestart, de gezondheidswinst die verbonden is aan de therapie en de therapietrouw van patiënten. Voorbeeld: in sommige gevallen kiest de arts voor een snelle start van een antibioticumtherapie zonder alle testresultaten te kennen. De testresultaten die volgen, dienen dan alleen om feedback te geven aan de behandelende arts zonder veel bij te dragen aan de therapeutische beslissingen en de uiteindelijke gezondheidswinst van de patiënt. In veel gevallen blijven artsen ervan uitgaan dat de gezondheidswinst bij een antibioticumtherapie gegarandeerd is hoewel tal van studies bij faryngitis, sinusitis, otitis en bronchitis dat sterk relativeren⁶. Patiënten voelen intuïtief aan dat een arts niet met zekerheid een onderscheid kan maken tussen een virale en een bacteriële infectie op basis van symptomen en ziekte tekens alleen. Daarom trekken ze de voorgestelde therapie soms in twijfel, wat zich vertaalt in minder compliance en/of vertrouwen in de arts⁷.

Besluit

Bij de evaluatie van een nieuwe test dienen we heel wat meer te weten dan de pure diagnostische accuraatheid van de test. We moeten ook de plaats en meerwaarde van de test binnen het hele test-diagnose-behandelingstraject evalueren⁸. Veel van de nieuwe POC-testen die inflammatoire biomarkers zoals CRP of pathogene kenmerken (viraal of bacterieel) helpen bepalen, dreigen in de praktijk weinig meerwaarde te hebben omdat hun plaats in het beslissingsproces en hun uiteindelijke gezondheidswinst onvoldoende onderzocht en bepaald zijn. Anderzijds blijft het gecombineerd gebruik van symptomen en ziekte tekens waardevol in de aanvangsfase van het diagnostische proces. Ook hierover is meer gericht onderzoek aangewezen.

Referenties: zie website

Aantonende kracht

De aantonende kracht geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat.

Constant score

Deze schaal meet op basis van objectieve (beweeglijkheid, kracht) en subjectieve (pijn, arbeidscapaciteit, vrijetijdsbesteding) elementen pijn en functionele mogelijkheden van de schouder. De score varieert van 0 tot 100; hoe hoger de score, hoe beter het resultaat.

Gemiddeld verschil

Het gemiddelde verschil is het verschil tussen de gemiddelden van de resultaten in de twee studie-armen voor een bepaalde uitkomstmaat. De resultaten van een meta-analyse kunnen uitgedrukt worden in gemiddelde verschil.

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

[Eng: Standardised Mean Difference - SMD]

Een gestandaardiseerd gemiddeld verschil is het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen de 2 groepen. In een meta-analyse wordt een gestandaardiseerd effect berekend voor elke studie door het vastgestelde verschil tussen de 2 behandelingsgroepen te delen door de variantie van de resultaten. De gevonden waarde heeft geen dimensie en kan over het algemeen vergeleken worden met deze van andere studies.

Gouden standaard

[Eng: Gold standard]

[Syn: Referentietest]

Dit is een methode, procedure of meting die algemeen beschouwd wordt als de best beschikbare methode. Een gouden standaard wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische testen en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte. Aangezien de gouden standaard meestal een omslachtige of invasieve test is (zoals bijvoorbeeld een keelkweek voor de diagnostiek van streptokokken faryngitis of gastroscopie voor het diagnosticeren van een maagulcus) gebruikt men in de praktijk minder accurate diagnostische testen. De waarde van diagnostische testen wordt in vergelijking met de gouden standaard uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit.

Hierarchical summary receiver operation characteristics plots

HSROC is een samenvattende analytische methode gebruikt bij meta-analyses van diagnostische studies waarbij ROC curves (de sensitiviteit versus 1-specificiteit) van verschillende studies worden gepoold en waarbij de individuele studie- en gepoolde uitkomsten worden weergegeven met een omvattend betrouwbaarheidsoppervlak in een nieuwe ROC curve.

Indextest

Dit is in diagnostisch onderzoek de test waarvan de eigenschappen worden onderzocht.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit

is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een I² van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk, van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

Negatieve likelihood ratio

[Eng: Negative likelihood ratio - LR-]

De negatieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. $LR- = 1 - \text{sensitiviteit} / \text{specificiteit}$. De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

Ontkennende kracht

De ontkennende kracht is de inverse van de LR- ($1/LR-$) en dus groter dan 1. Het resultaat van een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

Positieve likelihood ratio

[Eng: Positive likelihood ratio - LR+]

De positieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van aantonende kracht van een positief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. $LR+ = \text{sensitiviteit} / 1 - \text{specificiteit}$. Dit getal is groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert.

Sensitiviteit

[Eng: Sensitivity]

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk ziek personen. $\text{Sensitiviteit} = a / a + c$.

Sensitiviteitsanalyse

[Eng: Sensitivity analysis]

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren die de resultaten het meest beïnvloeden.

Specificiteit

[Eng: Specificity]

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten. $\text{Specificiteit} = d / b + d$.

Psychotherapie effectief voor de behandeling van depressie in de eerste lijn?

Referentie

Linde K, Sigterman K, Kriston L, et al. Effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2015;13:56-68.

Duiding

Tom Van Daele, Toegepaste Psychologie, Thomas More

Besluit

Deze meta-analyse bevestigt de effectiviteit van psychotherapie voor de behandeling van depressie in de eerste lijn. Ze voegt er de voorzichtige bedenking aan toe dat de voorkeur van de patiënt mogelijk een rol speelt in de mate van effectiviteit van psychotherapie. Deze hypothese moet nog verder onderzocht worden.

Hoe denken huisartsen over het voorschrijven van antibiotica bij acute bronchitis?

Referentie

Dempsey PP, Businger AC, Whaley LE, et al. Primary care clinicians' perceptions about antibiotic prescribing for acute bronchitis: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2014;15:194.

Duiding

Samuel Coenen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg (ELIZA), en Labo Medische Microbiologie, Vaccinatie- en Infectieziekten Instituut (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen

Besluit

Dit kwalitatief onderzoek komt tot zeer herkenbare bevindingen, namelijk dat eerstelijnsclinici het eens zijn met de richtlijnen om bij acute bronchitis geen antibiotica voor te schrijven en dat eerstelijnsclinici de vraag van de patiënt als belangrijkste drempel ervaren om de richtlijn te volgen. Volgens sommige artsen neemt deze vraag wel af. Veel van de voorgestelde oplossingen zijn door anderen te realiseren (bv. triage, feedback, beslis-hulp), maar toch zijn het de clinici zelf die voorschrijven en dus integraal deel moeten uitmaken van een oplossing om antibiotica alleen voor te schrijven als het moet (zie www.gebruikantibioticacorrect.be).

Hypertensie bij zwangere vrouwen: strikt of minder strikt behandelen?

Referentie

Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407-17.

Duiding

Gert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Besluit

Uit deze studie kunnen we besluiten dat strikte behandeling van hypertensie bij zwangere vrouwen met een gemiddelde bloeddruk van 140/92 mmHg niet leidt tot minder verlies van de foetus en evenmin tot minder postnatale complicaties bij de pasgeborenen. De huidige richtlijnen hierover blijven dus geldig.

Wat is het effect van screeningsmammografie bij vrouwen ouder dan 70 jaar?

Referentie

de Glas NA, de Craen AJ, Bastiaannet E, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: population based study. *BMJ* 2014;349:g5410.

Duiding

Bart Garmyn, auteur richtlijn borstkankerscreening Domus Medica, lid Vlaamse werkgroep borstkankerscreening en lid Vlaamse werkgroep bevolkingsonderzoek

Besluit

Deze prospectieve, observationele studie toont aan dat uitbreiding van screeningsmammografie naar vrouwen ouder dan 70 jaar niet leidt tot een daling van het aantal vrouwen met vergevorderde borstkanker. Daarentegen is er vermoedelijk wel een belangrijke toename van overdiagnose.

Zijn hydrocolloïdverbanden beter dan andere verbanden om diabetische voetulcera te genezen?

Referentie

Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 8.

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Besluit

Deze review van de Cochrane Collaboration met een beperkt aantal heterogene studies van zwakke tot matige methodologische kwaliteit toont aan dat hydrocolloïdverbanden niet beter zijn dan conventionele verbanden om diabetische voetulcera te genezen.